

Local myocardial adaptations during chronic ventricular pacing

Citation for published version (APA):

Oosterhout, M. F. M. (1999). *Local myocardial adaptations during chronic ventricular pacing*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19990528mo>

Document status and date:

Published: 01/01/1999

DOI:

[10.26481/dis.19990528mo](https://doi.org/10.26481/dis.19990528mo)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Optimal cardiac function depends on the coordination of contraction of all ventricular myocytes. This coordination is mediated by the conduction of the impulse through the rapid conduction pathways (the His bundle and the Purkinje fibers) within the ventricular myocardium. In patients with a defective conduction system, as in left bundle branch block, or in disturbed conduction, as in ventricular pacing, the time for total ventricular depolarization may increase significantly. It is well known that abnormal asynchronous electrical activation has a great impact on regional wall motion and on global pump function. In previous acute studies from this laboratory it was shown that ventricular pacing decreases fiber shortening, contractile work, myocardial blood flow and oxygen consumption in early activated regions and increases these parameters in late activated regions.

The consequences of this redistribution of myocardial workload on the long run are as yet unknown. The ventricular wall is known to adapt to global changes in workload by changing cardiomyocyte size and extracellular matrix composition.

Changes in cardiomyocyte size and extracellular

matrix are supposed to be regulated by neurohumoral factors and cardiac load. The exact contribution of neurohumoral factors, like angiotensin II, α -1 agonists and thyroxin, to hypertrophy *in vivo*, however, is not clear, because their growth promoting action may be confounded by their hemodynamic effects. Alternatively, local cellular loading may induce growth at the level of individual myocytes. Mathematical simulations and experimental studies on unloaded papillary muscles and isolated myocytes support the role of local growth regulated by local load.

The aim of this thesis was to study the adaptation of the myocardium in chronic ventricular pacing. The major hypothesis to be tested was that in the *in situ* heart asynchronous electrical activation leads to asymmetric hypertrophy due to a non-uniform distribution of workload.

The clinical rationale for this study was to obtain better insight into the etiology of myocardial adaptation in asynchronous electrical activation. Currently, worldwide approximately 400.000 ventricular pacemakers are implanted yearly. Conduction abnormalities, like left bundle branch block, are present in 0.02 - 0.3% of the general population, the prevalence increases with age. Nevertheless, the consequences of long term asynchronous

electrical activation for myocardial function and structure are not well-known.

Overview of the thesis

Because the occurrence of hypertrophy was anticipated and myocardial hypertrophy is often associated with myocardial underperfusion, first a method was developed to measure blood flow in chronic animal studies. Conventionally, blood flow measurements in the experimental setting are performed by means of microspheres labeled with radioactive isotopes. The use of radioactivity, however, has serious drawbacks: the special animal housing that is required, personnel is exposed to radioactivity and the radioactive label shows decay over time. Recently, the use of microspheres labeled with fluorescent dyes was introduced as an alternative. In **chapter 3** a novel method for tissue digestion and microsphere recovery, the sedimentation method, is described and validated for the use in normal and ischemic myocardium and various other organs in dogs. In anesthetized dogs with coronary artery stenosis up to six different fluorescently and five different radioactively labeled microspheres were injected. Two fluorescent and two radioactive labels were injected simultaneously to enable determination of bias between

the fluorescent and radioactive microsphere methods as well as within each of the methods. Using the developed sample processing method nearly 100% of the microspheres was recovered. Blood flow values obtained by means of fluorescent microspheres corresponded very well with those obtained with the use of radioactive microspheres. The bias within the fluorescent and radioactive microsphere methods was equal small. In addition the centrifugal sedimentation method was faster and cheaper than previously described isolation procedures for fluorescent microspheres. In **chapter 4** the fluorescent microsphere technique is validated for the use in chronic experiments. Accuracy of the fluorescent microsphere method did not decrease over time. In contrast, differences in blood flow values obtained with simultaneously injected radioactive microspheres increased when the time between microsphere injection and sacrifice of the animal was longer than one week. The error varied per isotope and per organ, indicating that labels leak from the beads. Therefore, in long-term experiments (weeks to months) fluorescent microspheres are superior to radioactive microspheres.

In **chapter 5** the effects of chronic asynchronous activation, as induced by left ventricular (LV) pacing, on regional geometry and microscopic structure of the LV

wall and on global ventricular geometry and performance were studied. Eight adult dogs were paced at physiological heart rate and with short AV interval from the LV free wall for six months. Five dogs were sham operated and served as controls. LV geometry (regional wall thickness, wall sector volume and global LV wall and cavity volume) was studied by means of 2D-echocardiography and LV function by means of pressure-volume analysis. Post mortem myocyte diameter and collagen fraction were determined by means of histological techniques.

Ventricular pacing more than doubled the QRS duration acutely. After six months of pacing, the QRS duration further increased by 20% of the value after 15 minutes of pacing. Within 6 months of pacing LV cavity and wall volume became 27% and 15% larger, respectively. The early activated LV free wall became 17% thinner, while the late activated septum became 23% thicker. Wall sector volume did not change in the LV free wall, but became 39% larger in the septum. Accordingly myocyte diameter in the septum was 18% larger than in the LV free wall. Myocardial collagen fraction was unchanged in both areas. LV pressure-volume analysis showed that ventricular pacing reduced LV function to a similar extent after 15 min and 6 months of pacing. From this study it is

concluded that asynchronous activation induces asymmetric hypertrophy and LV dilatation. Cardiac pump function is not affected by the adaptational processes. These data indicate that local cardiac load regulates local cardiac mass of both myocytes and collagen.

Ventricular hypertrophy is frequently associated with diminished perfusion and altered metabolism. In **chapter 6** it was investigated whether local differences in the degree of hypertrophy within the same heart were associated with local differences in myocardial perfusion and in the activity of various metabolic enzymes. Measurements were performed in the same animals as presented in **chapter 5**. An other group of dogs (n=4) with hypertrophied hearts due to pressure overload was used as positive control.

Histological studies showed that the number of capillaries per myocyte was not different between early and late activated regions in the paced hearts and was similar in these hearts and the globally hypertrophied hearts. Absolute values of myocardial blood flow, determined by means of fluorescent microspheres, did not change during the 6 months pacing period. The uniformity of regional blood flow, defined as the ratio of myocardial blood flow in LV free wall and septum, however, changed. The LV

free wall/septum blood flow ratio was close to one during baseline sinus rhythm, decreased to 0.7 after 15 minutes of ventricular pacing and returned to 0.9 after 6 months of ventricular pacing. Because the distribution of myocardial blood flow is closely related to the distribution of regional work the more uniform myocardial blood flow after chronic ventricular pacing suggests that local hypertrophy normalizes workload per unit of tissue volume.

In both the hearts with pressure overload hypertrophy and in the paced hearts myocardial tissue activities of fructose-6-phosphate kinase and citrate synthase were lower than in control hearts. In paced hearts the reduction in the activities of these enzymes were not limited to the hypertrophied regions, but were markedly lower (52% and 32%, respectively) throughout these hearts. These data indicate that activity of these enzymes is determined by systemic rather than local factors.

While in chapter 5 it was shown that in normal, non-hypertrophic hearts ventricular pacing ultimately leads to reduced wall thickness in early- and increased wall thickness in late-activated regions, in **chapter 7** it was investigated whether ventricular pacing can induce similar structural adaptations in hypertrophying hearts. LV hypertrophy was induced by coarctation of the ascen-

ding aorta in puppies. During the progression of hypertrophy, seven animals were paced for six months from the conventionally used right ventricular apex (the POH-pace group), while five banded but non-paced dogs served as control (POH-control). 2D-echocardiography and X-ray marker detection were used to measure global LV wall volume and the relative changes in volume of 5 LV wall sectors (apical and basal septum and anterior, posterior and lateral LV wall). In the POH-control group LV wall volume increased, varying from 27% in the apical septum to 30% in the lateral LV wall. In the POH-pace group the increase in regional wall volume in 4 out of 5 sectors ranged from 31 to 35%. In the early-activated apical septum, however, this increase was significantly smaller (17%). In these hearts myocyte diameter was smaller in the apical septum than in the lateral LV wall. Chronic pacing did not further deteriorate the reduced LV function seen after acute pacing. It is concluded that in hypertrophying hearts chronic pacing at the right ventricular apex suppresses the development of hypertrophy in the early-activated apical septum. In contrast to normal hearts ventricular pacing does not lead to excess of hypertrophy in late-activated regions.

After having demonstrated that chronic asynchro-

nous electrical activation has potentially unfavorable effects on LV function in **chapter 8** it was investigated whether hemodynamic improvements can be obtained by using other pacing sites than the conventional right ventricular apex. Also the hemodynamic effect of multisite pacing was studied in short-term studies in dogs. Two strategies to optimize LV function in ventricular pacing were compared: minimal asynchrony and optimal sequence of electrical activation. ECG and hemodynamics (aortic flow, cardiac output, LV pressure and its maximal rate of rise (LVdP/dt_{pos}) and fall (LVdP/dt_{neg}) were measured in anesthetized open-chest dogs (n=7) with normal hearts. QRS duration was 47 ms during sinus rhythm and increased to 110 ms during atrium sensed ventricular pacing at the right ventricular apex with short AV-interval. When pacing at the LV apex and LV base QRS duration increased only by 8% and 15%, respectively, as compared with RV apex pacing. Stroke volume, LVdP/dt_{pos} and LVdP/dt_{neg}, however, were larger during LV apex (15%, 10% and 15%, respectively) and LV base pacing (11%, 3% and 3%, respectively) than during right ventricular apex pacing. Systolic LV pressure was not influenced significantly by the site of pacing. Biventricular pacing (right ventricular apex together with one or two LV sites)

decreased QRS duration by approximately 20% as compared with right ventricular apex pacing alone but did not improve stroke volume, LVdP/dt_{pos} and LVdP/dt_{neg} beyond those during pacing at the LV apex alone. It is concluded that the sequence of electrical activation is a more important determinant of ventricular function than the synchrony of activation. For optimal LV function the selection of an optimal single pacing site, like the LV apex, is more important than pacing from multiple sites.

SAMENVATTING

Het hart is de stuwende kracht van de bloedsomloop, een goede hartfunctie is een absolute voorwaarde voor het goed functioneren van de overige organen. Dat het hart normaal gesproken ongeveer zestig keer per minuut klopt komt door de vorming van spontane elektrische impulsen in de sinusknoop, gelegen in de rechter boezem van het hart (voor een schematische voorstelling van het hart zie figuur 2.2). Bij slecht functioneren van de sinusknoop klopt het hart te langzaam, met als gevolg dat men zich moe voelt, duizelingen heeft of flauw valt. Ook andere hartziekten kunnen een traag hartritme veroorzaken. De normale hartfrequentie kan hersteld worden met behulp van een pacemaker ('gangmaker'). Een moderne pacemaker is klein en kan, onder plaatselijke verdoving, onderhuids worden ingebracht. De pacemaker is met draden (electroden) aan het hart verbonden, die de noodzakelijke elektrische prikkel aan het hart doorgeven. Tijdens de pacemaker implantatie worden deze draden door de aders opgeschoven en in de rechter boezem en/of rechter hartkamer gelegd. Jaarlijks worden wereldwijd 400.000 pacemakers geïmplant. Een pacemaker kan weliswaar de hartfrequentie weer normaliseren, maar de

manier waarop de elektrische prikkel door het hart geleid wordt is abnormaal: de prikkel verspreidt zich langzaam vanaf de pace-electrode in alle richtingen door de hartkamers.

De hartkamers functioneren vooral goed als het samentrekken van de verschillende gebieden van de hartspier zoveel mogelijk tegelijkertijd, synchroon, verloopt. In harten met een pacemaker verloopt het samentrekken van de hartspier niet gelijkmatig (asynchroon) vanwege de abnormale elektrische prikkel geleiding. Hierdoor trekt het gebied dichtbij de plaats van de pace-elektrode vroeg in de hartcyclus samen, en de verder af gelegen gebieden later. Voorgaand onderzoek heeft aangetoond dat de mechanische belasting van vroeg samentrekkende gebieden lager en die van de laat samentrekkende gebieden hoger is dan normaal.

In dit proefschrift gaat het met name om de vraag wat de gevolgen zijn van deze abnormale manier van samentrekken op de structuur en de functie van het hart op langere termijn. Spieren passen zich aan aan de mechanische belasting: het spiergewicht neemt toe (hypertrofie) bij langdurig zware belasting en neemt af bij inactiviteit. Dit is ook bekend voor het hart: de hartspier wordt groter wanneer, bijvoorbeeld door hoge bloeddruk, de belasting

voor het hele hart hoger is. Bij aanvang van dit onderzoek was het de verwachting dat het hart zich zou gaan aanpassen, adapteren, aan de veranderde elektrische activatie op grond van de lokale verschillen in mechanische belasting.

Het is bekend dat vergroting van het hele hart kan leiden tot stoornissen in doorbloeding, stofwisseling, en pompfunctie van het hart en tot een toename van bindweefsel. Daarom is in dit proefschrift op deze aspecten extra nadruk gelegd. Om de doorbloeding van het hart in dierproeven te kunnen meten werd een bestaande methode, de microsfeer methode, aangepast. Microsferen zijn kleine bolletjes (15 micrometer, dat is ongeveer twee keer zo groot als een rode bloedcel) die worden ingespoten in de bloedsomloop. De vele (drie miljoen per keer) bolletjes worden meegenomen in het bloed en verdelen zich dan evenredig aan de doorbloeding per (stuk) weefsel. Omdat deze bolletjes vastlopen in de haarvaatjes is de hoeveelheid microsferen die na afloop van een experiment bepaald wordt een maat voor de doorbloeding op het moment van injectie. Traditioneel zijn de microsferen gemerkt met radioactieve stoffen. Hoewel dit een zeer betrouwbare methode is zijn er wel nadelen aan verbonden: radioactiviteit is schadelijk voor de gezondheid, afvoer en verwerking van het radioactief afval is kostbaar en, voor dit

proefschrift belangrijk, voor lange termijn onderzoek is de methode minder geschikt vanwege verval van radioactiviteit.

Om deze redenen leek ons de fluorescerende microsfeer methode, in 1993 geïntroduceerd door Dr. Glenn (Seattle), geschikter voor het geplande onderzoek. In **hoofdstuk 3** wordt een nieuwe methode beschreven voor het isoleren van microsferen uit bloed en weefselmonsters, die sneller en goedkoper is dan bestaande isolatietechnieken. Ook is de nauwkeurigheid van de gehele methode in normaal en ischemisch hartspierweefsel en in verschillende andere organen onderzocht. In honden met een vernauwing van een kransslagader werden 6 verschillende soorten fluorescerend en 5 verschillende soorten radioactief gelabelde microsferen gebruikt. Twee fluorescerende en twee radioactieve labels werden tegelijkertijd ingespoten om zowel de fout binnen elke methode als tussen beide methodes te kunnen bepalen. Met de in deze studie ontwikkelde microsfeer isolatie methode konden bijna 100% van alle microsferen herwonnen worden. De doorbloedings waarden verkregen met de fluorescerende microsferen kwamen goed overeen met die verkregen met de radioactieve microsferen. Beide methoden bleken even nauwkeurig.

In **hoofdstuk 4** wordt de fluorescerende microsfeer techniek gevalideerd in lange-termijn experimenten. De nauwkeurigheid van de fluorescerende microsfeer-methode bleef onverminderd hoog tijdens een test periode van maximaal twee maanden. De nauwkeurigheid van de radioactieve microsferen bleek daarentegen in de tijd sterk terug te lopen. Na een week bleken er al verschillen tussen de twee methodes te bestaan en tussen twee radioactieve tracers die gelijktijdig werden ingespoten. Deze verschillen namen toe naarmate de experimenten langer duurden. Bovendien varieerde de fout bij de radioactieve microsfeermethode per orgaan en per radioactief isotoop, hetgeen er op duidt dat radioactief label weglekt uit de microsferen. In lange-termijn experimenten zijn fluorescerende microsferen dus te prefereren boven radioactieve microsferen.

In **hoofdstuk 5** worden de effecten onderzocht van langdurige asynchrone elektrische activatie, opgewekt met linker hartkamer pacen, op de regionale en globale geometrie (afmetingen) en microscopische structuur van de linker kamerwand en op de pompfunctie van de linker kamer. Acht volwassen honden werden gedurende 6 maanden gepaced op de vrije wand van de linker kamer. Nog eens vijf honden werden 'sham' (schijn) geopereerd en vormden de controle groep. Linker kamer geometrie

(regionale wanddikte, wandsector-volume en globale linker kamerwand- en holtevolume) werd gemeten met twee dimensionale echocardiografie (2D-echo) en hartfunctie door analyse van de linker kamer druk-volumerelatie. Na afloop van het experiment werden myocyt (hartspiercel) diameter en de collageen (bindweefsel) fractie bepaald met histologische technieken.

Direct na starten van kamer pacen verdubbelde de duur van het QRS complex. Gedurende 6 maanden pacen nam de duur met nog eens 20% toe. De linker kamerholte en het wandvolume namen met respectievelijk 27% en 15% toe gedurende zes maanden pacen. De vroeg geactiveerde linker kamer vrije wand werd 17% dunner, terwijl het laat geactiveerde septum 23% dikker werd. In de linker kamer vrije wand bleef het wand sector volume onveranderd maar het nam met 39% toe in het septum. Myocyt diameter in het septum was 18% groter dan in de linker kamer vrije wand, een histologische bevestiging van de echografische bevindingen. Collageen fractie was onveranderd in beide gebieden. Pomp functie vermindering van de linker kamer ten gevolge van kamer pacen was hetzelfde na vijftien minuten en na zes maanden pacen. Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat asynchrone elektrische activatie leidt tot asymmetrische hypertrofie en

vergroting van de linker kamerholte. De pompfunctie van de linker kamer wordt niet beïnvloed door deze structurele aanpassingen. Deze gegevens geven aan dat lokale belasting van de hartspier bepalend is voor de lokale massa van zowel myocyten als collageen.

Hypertrofie van de hartkamers gaat vaak samen met verminderde doorbloeding van de hartspier en een veranderd metabolisme (stofwisseling). In **hoofdstuk 6** wordt onderzocht of lokale verschillen in de mate van hypertrofie binnen hetzelfde hart samen gaan met lokale verschillen in hartspier doorbloeding en in de activiteit van verschillende metabole enzymen. Deze metingen werden gedaan bij de honden die in hoofdstuk 5 werden beschreven. Een extra groep honden ($n=4$), met hypertrofe harten ten gevolge van linker kamerdruk overbelasting, werden gebruikt als positieve controle. Met histologische technieken werd aangetoond dat het aantal capillairen per myocyt gelijk was in de wel en niet hypertrofe delen van de linker kamerwand en ook niet verschillend waren van honden met een hypertroof hart. Omdat de diameter van de myocyten in hypertrofe hartspier groter is, houdt dit in dat de diffusie afstand voor zuurstof ook groter is, en daarmee de zuurstofvoorziening moeilijker.

De hartspier doorbloeding, gemeten met fluores-

cerende microsferen en uitgedrukt per gram weefsel, veranderde niet tijdens chronisch pacen. De gelijkmatigheid van de verdeling van de doorbloeding, gedefinieerd als de verhouding van de doorbloeding in linker kamer vrije wand en septum veranderde echter wel. Deze verhouding was ongeveer 1 tijdens normaal hartritme (sinus ritme), nam af tot 0.7 na vijftien minuten pacen en normaliseerde naar 0.9 na zes maanden pacen. Het is bekend dat de verdeling van de doorbloeding van de hartspier nauw gerelateerd is aan de verdeling van regionale arbeid. De gelijkmatige doorbloeding na zes maanden pacen suggereert daarom dat de lokale hypertrofie de arbeid per eenheid weefsel volume normaliseert.

De activiteit van fructose-6-fosfaat en citraat synthase, twee belangrijke enzymen van de stofwisseling in de hartspier, was respectievelijk 52% en 32% lager in de harten met druk overbelastings hypertrofie en in de gepacete harten dan in de controle harten. Deze enzymen waren niet alleen verlaagd in het hypertrofe gebied van de gepacete harten, maar ook in de andere gebieden. Deze gegevens geven aan dat de activiteit van deze enzymen vooral door systemische in plaats van lokale factoren wordt bepaald.

In hoofdstuk 5 werden de gevolgen beschreven

van pacen in normale harten, in **hoofdstuk 7** wordt onderzocht of pacen in hypertrofe harten leidt tot dezelfde structurele aanpassingen als beschreven in hoofdstuk 5. Linker kamer hypertrofie werd opgewekt door bij jonge honden (8-10 weken oud) een bandje om de grote lichaams slagader te doen (aorta-banding). De honden groeien, het bandje groeit echter niet mee, waardoor er een vernauwing ontstaat. Hierdoor wordt de bloeddruk in de linker kamer veel hoger dan normaal en ontstaat er hypertrofie. Zeven honden werden gedurende zes maanden gepaced in een fase waarbij de hypertrofie zich nog aan het ontwikkelen was. Bij deze honden werd de punt van de rechter kamer gebruikt als paceplaats, de plaats waar ook bijna altijd voor gekozen wordt bij patiënten. De controlegroep bestond uit vier honden, die wel gebandeerd waren maar niet gepaced werden. Met echocardiografie en röntgen-marker detectie werd zowel de globale groei als de groei op vijf verschillende plaatsen van de linker kamerwand gemeten (linker kamer voor-, zij- en achterwand en basale en apicale septum). In de controlegroep varieerde de toename van het linker kamer wandvolume, van 27% in het apicale septum tot 30% in de linker kamer zijwand. In de groep honden die wel gepaced werden was er op vier van de vijf plaatsen een

wandvolume toename die varieerde van 31% tot 35%. Het vroeg geactiveerde apicale septum echter, nam slechts met 17% toe, significant minder dan in de andere gebieden. Daarbij was de myocyt doorsnede kleiner in het apicale septum dan in de linker kamer zijwand. Na kortdurend pacen was er een afname van de pompfunctie van het hart, welke niet verder afnam na langdurig pacen. Deze gegevens geven aan dat rechter kamer apex pacen in hypertrofiërende harten leidt tot een onderdrukking van de ontwikkeling van hypertrofie in het vroeg geactiveerde apicale septum. In tegenstelling tot normale harten ontstaat er geen extra hypertrofie in de laat geactiveerde gebieden van de linker hartkamer.

Uit de studies beschreven in de hoofdstukken 5 en 6 blijkt dat langdurig pacen en de daarmee gepaard gaande asynchrone activatie mogelijk schadelijke effecten op het hart heeft. In **hoofdstuk 8** wordt daarom onderzocht of pacen op andere paceplaatsen dan de rechter kamer apex, of op meerdere paceplaatsen tegelijk, kan leiden tot een verbeterde pompfunctie. Twee manieren om de pompfunctie te verbeteren zijn vergeleken: met de ene manier wordt gestreefd naar het minimaliseren van de asynchronie, met de andere manier wordt gestreefd naar het optimaliseren van de volgorde van elektrische

activatie. In 7 genarcotiseerde honden werd het electrocardiogram (hartfilmpje), het linker kamer slagvolume en bloeddruk en de snelheid van samentrekken (dP/dt_{pos}) en ontspanning (dP/dt_{neg}) van de linker kamer gemeten. De duur van het QRS complex van het ECG (een maat voor de electische asynchronie) was 47 ms tijdens sinus ritme en nam toe tot 110 ms tijdens rechter kamer apex pacen. Vergeleken met rechter kamer apex pacen nam de QRS duur met slechts 8% en 15% toe door te pacen van respectievelijk de linker kamer apex of de basis van de linker kamer. Het slagvolume, de dP/dt_{pos} en dP/dt_{neg} waren echter groter tijdens LV apex (respectievelijk 15%, 10% en 15%) en linker kamer basis pacen (respectievelijk 11%, 3% en 3%) dan tijdens pacen van de rechter kamer apex. De linker kamer bloeddruk werd niet significant beïnvloed door de paceplaats. In vergelijking met pacen van de rechter kamer apex alleen was de QRS duur 20% lager tijdens pacen van twee plaatsen tegelijk (rechter kamer apex met een of twee linker kamer plaatsen). Pacen van meerdere plaatsen leverde echter geen verbetering van de pompfunctie op ten opzichte van pacen van de linker kamer apex alleen. Deze gegevens geven aan dat de volgorde van de elektrische activatie een belangrijkere factor in de pompfunctie van het hart is dan de synchroniciteit

van de activatie. Een optimale functie van de linker hartkamer kan beter bereikt worden door een goede enkele pace plaats te zoeken, zoals de linker kamer apex, dan door te pacen van meerdere kanten tegelijk.